8. MICROANGIOPATIILE TROMBOTICE

Sindromul de *microangiopatie trombotică (MAT)* se defineşte histologic prin prezenţa de *trombi în arteriolele terminale şi în capilarele* de la nivelul diverselor ţesuturi şi organe. Clinic, se manifestă prin *anemie hemolitică mecanică* şi *trombocitopenie periferică*, asociate cu variate *suferinţe viscerale*.

Există două forme clasice de MAT: *purpura trombocitopenică trombotică (PTT)* şi *sindromul hemolitic şi uremic (SHU)*. În afara acestora, sindroame de MAT se pot întâlni şi în alte circumstanţe patologice, precum: sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL), tumori maligne, chimioterapie anticanceroasă, grefa de celule-suşă hematopoietice, infecţia cu HIV, sindromul HELLP (la femeia gravidă sau post-partum), HTA malignă, unele forme de CIVD, hemangioame gigante şi hemangioendotelioame.

Mecanismul fiziopatologic comun tuturor formelor de MAT este *lezarea endoteliului vascular*. Factorii de agresiune vasculară sunt foarte diverşi: infecţii, neoplazii, medicamente, grefe etc. Leziunile endoteliale induc *aderarea şi agregarea plachetară*, cu formarea de trombi plachetari în microcirculaţie.

I. PURPURA TROMBOCITOPENICĂ TROMBOTICĂ (PTT)

Este o formă foarte gravă de MAT, care se poate asocia cu insuficienţe viscerale multiple. Din punct de vedere evolutiv, PTT se clasifică astfel: *sporadică* (episod unic, urmat de vindecare), *recidivantă* (cu recăderi frecvente şi regulate) şi *intermitentă* (recăderi neregulate).

1. Fiziopatologie

Rolul infecţiilor în declanşarea bolii este sugerat de observaţia că numeroase episoade de PTT se asociază cu diverse microorganisme, ca: *Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia mooseri, Borrelia burgdorferi, Bartonella, Ehrlichia, Leptospira, Herpesviridae* sau *Cryptococcus neoformans*. În cursul infecţiilor, anumite Ag microbiene (precum lipopolizaharidele) şi mediatori ai inflamaţiei (IL6, IFN, TNFα) pot leza celulele endoteliale vasculare, inducând

Manual de nefrologie

degranularea acestora, expresia unor molecule de adeziune pe suprafaţa lor şi producţia de chemokine, ce stimulează migrarea, aderarea şi activarea PMN, care, la rândul lor, vor contribui la agravarea leziunilor endoteliale. Celulele endoteliale lezate/activate eliberează în plasmă diferite substanţe proagregante, în special *megamultimerii factorului von Willebrand (MMW)* şi factorul de activare plachetară (PAF).

Deficitul proteazei ADAMTS 13. Factorul von Willebrand (FvW) este o *glicoproteină multimerică*, sintetizată de megakariocite şi de celulele endoteliale, ce are ca funcţie principală declanşarea formării trombusului plachetar. Odată eliberaţi în plasmă, MMW se leagă de glicoproteina Ibα şi de complexul glicoproteic IIb/IIIa, pentru a induce agregarea plachetelor. Ulterior, MMW sunt clivaţi în multimeri cu greutate moleculară mică, sub acţiunea unei metaloproteaze, sintetizate în principal de ficat: *ADAMTS 13*. Purpura trombocitopenică trombotică se caracterizează printr-un *deficit sever al acestei proteaze* (< 5% faţă de normal). Deficitul este fie *constituţional* (când se asociază cu PTT recidivantă, la copil), fie *dobândit*, datorat unui auto-anticorp de tip IgG; acest auto-Ac poate fi tranzitoriu (determinând un episod izolat de PTT) sau persistent (determinând PTT intermitentă).

Acumularea în circulaţie a MMW favorizează agregarea plachetară excesivă, asociată cu *trombocitopenie de consum* şi formare de *microtrombi*, ce obstruează capilarele. Rezultă *ischemie tisulară* şi fragmentarea hematiilor în aceşti trombi, cu generarea de *schizocite (anemie hemolitică microangiopatică)*.

a) PTT congenitală *(sindromul Upshaw-Schulman)*

Se datorează unui *deficit genetic* de ADAMTS 13. Au fost descrise până în prezent circa 50 de mutaţii diferite ale genei acestei enzime, care se exprimă printr-un deficit de sinteză sau de secreţie ori prin producţia unei enzime nefuncţionale. Modul de transmitere este autosomal recesiv, iar copiii afectaţi de PTT sunt, de regulă, dubli heterozigoţi (sunt purtători a două alele mutante diferite, moştenite de la ambii părinţi) şi au un deficit sever de ADAMTS 13.

b) PTT la adult

În majoritatea cazurilor, este o *boală autoimună*, datorată unor *auto-Ac inhibitori* ai ADAMTS 13. Aceşti auto-Ac pot avea un efect neutralizant sau, mai rar, opsonizant (scurtând

Manual de nefrologie

durata de viaţă a enzimei) ori de împiedicare a legării enzimei de endoteliu. La unii pacienţi, se asociază cu AAN sau cu alte maladii autoimune, precum poliartrită, sindrom Sjögren, lupus discoid, lupus eritematos sistemic (LES) sau tiroidită. În rare cazuri, PTT la adult poate fi expresia tardivă a unui deficit genetic de ADAMTS 13.

2. Manifestări clinice

PTT a adultului survine cu predilecţie la femei (raport F:B = 3:2), în a patra decadă de viaţă. Incidenţa este de 0,4 cazuri/100.000 loc./an, dar în creştere netă în ultimii ani.

Debutul bolii este brutal, adesea precedat de un prodrom de tip infecţios (astenie, artralgii, mialgii, dureri abdominale).

Tipic, PTT se caracterizează prin *pentada: febră, manifestări neurologice, insuficienţă renală, anemie hemolitică mecanică şi trombocitopenie periferică*.

Febra este prezentă în 60-100% din cazuri. Poate fi legată de eliberarea unor substanţe pirogene în cursul ischemiei tisulare sau de un proces infecţios.

Afectarea neurologică se constată în circa 90% din cazuri. Se caracterizează prin apariţia bruscă şi caracterul fugace, putând implica diferite teritorii, intermitent, la intervale de câteva ore. Manifestările clinice cuprind: cefalee, confuzie, obnubilare până la comă, hemipareze, dizartrie, afazie, ROT vii, convulsii.

Insuficienţa renală este întâlnită în aproape 50% din cazuri. Este, de regulă, moderată. Uneori, afectarea renală se exprimă doar prin proteinurie (sub-nefrotică) sau/şi hematurie.

Alte manifestări: digestive (dureri abdominale, vărsături, pancreatită), cardiace (dureri anginoase, tulburări de repolarizare), pulmonare (insuficienţă respiratorie), oculare.

Uneori, manifestările de suferinţă viscerală lipsesc, iar PTT se exprimă doar prin tulburări *hematologice*: *hemoragii* (purpură, echimoze, hematoame, hemoragii digestive sau cerebrale) şi *sindrom anemic*.

PTT congenitală se manifestă la copii, de obicei înaintea vârstei de 10 ani, uneori chiar de la naştere, prin anemie hemolitică, trombocitopenie, afectare renală şi manifestări neurologice. Iniţial intermitente, aceste manifestări tind să se cronicizeze cu timpul. Anamneza poate releva cazuri familiale similare.

3. Explorări paraclinice

Manual de nefrologie

Anemia este severă, cu caracter regenerativ (reticulocite > 120.000/mm^3), iar frotiul sangvin evidenţiază schizocite, care demonstrează caracterul mecanic al hemolizei. Testul Coombs este negativ. Bilirubina neconjugată şi LDH sunt crescute, iar haptoglobina este foarte scăzută.

Trombocitopenia este constantă, adesea < 20.000/mm^3. Hemostaza este normală, cu excepţia D-dimerilor, care pot fi uşor crescuţi.

Căutarea unui proces infecţios, care poate fi la originea episodului de PTT, trebuie să fie sistematică.

AAN pot fi prezenţi, sugerând caracterul autoimun, dobândit al PTT.

Studiul activităţii ADAMTS 13 este obligatoriu la toţi copiii cu MAT sau cu trombocitopenie, pentru diagnosticul diferenţial al PTT cu SHU şi cu purpura trombocitopenică idiopatică. Determinarea nivelului activităţii ADAMTS 13 în cursul perioadelor de remisiune permite aprecierea riscului de recidivă a bolii. La adult, studiul enzimei este facultativ, utilizat de obicei în scop de cercetare, mai puţin în practica clinică.

Examenul histologic al pieselor bioptice (piele, rinichi, tub digestiv etc) evidenţiază leziuni de MAT: ocluzia capilarelor şi a arteriolelor terminale prin trombi plachetari, asociaţi cu hialinoză endotelială şi subendotelială, fără necroze sau infiltrate inflamatorii. Trombii sunt bogaţi în FvW (spre deosebire de SHU, unde predomină fibrina). În practică, documentarea histologică este rareori necesară pentru diagnosticul de PTT.

4. Tratament

Tratamentul PTT este o *urgenţă*. Se recomandă spitalizarea pacienţilor în servicii de terapie intensivă, atâta timp cât trombocitele sunt < 50.000/mm^3.

Schimburile plasmatice reprezintă tratamentul de bază al PTT la adult, aducând volume mari de plasmă, deci de ADAMTS 13. Dacă aceste schimburi nu pot fi efectuate în urgenţă, se poate recurge iniţial la transfuzii de plasmă (30 ml/kg/zi), dar acestea comportă risc de hiperhidratare şi hiperprotidemie, cu sindrom de hipervâscozitate. Schimburile plasmatice permit, în plus, stabilizarea nivelului seric al auto-Ac anti-ADAMTS 13. Tratamentul trebuie continuat *zilnic, până la atingerea şi menţinerea unui nivel normal al trombocitelor* (> 150.000/mm^3) timp de cel puţin 48 ore. Se urmăresc, de asemenea, normalizarea concentraţiei LDH, a reticulocitelor şi a haptoglobinei. Uneori sunt necesare zeci

Manual de nefrologie

de schimburi plasmatice. După obţinerea remisiunii, scăderea ritmului schimburilor trebuie să fie progresivă, urmărind cu atenţie orice semn de recidivă, care impune reluarea schimburilor zilnice. Monitorizarea titrului Ac anti-ADAMTS 13 ar putea deveni, în viitor, instrumentul cel mai util pentru adaptarea tratamentului în faza de reducere şi pentru predicţia recidivelor.

La copiii cu PTT cronică, este necesară o plasmaterapie regulată (de obicei, două şedinţe pe lună), cu rol curativ şi preventiv, prin transfuzii de plasmă sau prin schimburi plasmatice.

Tratamente asociate. Corticoizii în doze mari pot fi utili într-un număr de cazuri de PTT cu manifestări pur hematologice. Se administrează în continuarea plasmaterapiei: prednison 1 mg/kg/zi, 3 săptămâni, apoi scădere progresivă. Deşi PTT la adult este o boală autoimună, eficacitatea corticoterapiei în acest context rămâne incertă. Terapia *antiagregantă plachetară* este logică, dar creşte riscul hemoragic şi nu se indică decât dacă trombocitele sunt > 50.000/mm^3. Alte tratamente, precum heparina, fibrinoliticele, prostaciclina şi vitamina E s-au dovedir inutile şi chiar periculoase. În viitor, se speră că o protează purificată sau recombinantă va putea înlocui plasmaterapia.

Tratamentul simptomatic cuprinde: tratamentul HTA (cu IECA), suplimente de folaţi, transfuzii de concentrat eritrocitar. Cu excepţia hemoragiilor grave, transfuziile de concentrat plachetar sunt contraindicate, deoarece acestea pot majora generarea de microtrombi. Tratamentul unui eventual factor declanşator (infecţie) este indispensabil. Convulsiile necesită tratament profilactic specific, insuficienţa renală severă impune adesea hemodializă, iar insuficienţa respiratorie gravă poate motiva o ventilaţie asistată, de preferinţă non-invazivă (intubarea oro-traheală fiind grevată de risc infecţios şi hemoragic).

Circa 80% din cazuri răspund favorabil la plasmaterapie. În *cazurile refractare* (absenţa ameliorării plachetelor după 5 zile de tratament) se poate recurge la schimburi plasmatice de două ori pe zi, în asociere cu vincristină (1,5-2 mg/săptămână, timp de 3-4 săptămâni). Perfuzia de Ig polivalente I.V. a fost raportată ca eficace de către unii autori. De asemenea, la pacienţii cu afectare neurologică majoră refractară la plasmaterapia intensivă, s-a mai propus ciclofosfamida.

Recidivele pot surveni în 30% din cazurile de PTT la adult. Fazele acute se tratează la fel ca şi episodul iniţial. În situaţiile cu recidive frecvente, se poate recomanda splenectomie

Manual de nefrologie

(într-o perioadă de remisiune). O alternativă promiţătoare pentru pacienţii cu ADAMTS 13 persistent scăzut pare să fie rituximab-ul (anti-CD 20).

II. SINDROMUL HEMOLITIC ŞI UREMIC (SHU)

SHU se caracterizează printr-un sindrom de MAT localizat în mod particular la nivelul microcirculaţiei renale.

1. Fiziopatologie

Există două tipuri de SHU: 1) *SHU post-diareic*, numit şi SHU epidemic, care se întâlneşte mai frecvent la sugar şi la copilul mare; 2) *SHU atipic*, care survine fără legătură cu un episod diareic. SHU post-diareic este declanşat de infecţii cu enterobacterii secretante de *verotoxine*, capabile să lezeze endoteliul vascular. *E. coli* (în special serotipul *O157:H7*) şi *Shigella dysenteriae* sunt cel mai frecvent implicate. Patogeneza SHU atipic este încă insuficient lămurită.

SHU post-diareic (epidemic). Toxina secretată de Shigella dysenteriae se numeşte *shiga*, iar toxinele produse de E. coli sunt denumite *shiga-like*, datorită analogiei structurale cu shiga-toxina. Aceste toxine sunt eliberate în tubul digestiv, apoi trec în circulaţie şi se fixează pe celulele endoteliale, în special de la nivel renal, prin intermediul unor receptori specifici. După ce pătrund în celulele-ţintă, toxinele induc moartea acestora prin apoptoză, ca urmare a inhibării sintezelor proteice celulare. Celulele endoteliale lezate eliberează factori ai coagulării, factorul de activare plachetară (PAF) şi inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI), care participă la generarea de microtrombi plachetari, bogaţi în fibrină, în capilarele glomerulare, ceea ce determină o insuficienţă renală acută. În plus, verotoxinele sunt capabile să activeze direct plachetele (favorizând agregarea lor) şi polinuclearele (inducând agresiunea acestora asupra celulelor endoteliale).

SHU atipic. În SHU al adultului, în producerea leziunilor endoteliale ar putea fi implicate *virusuri, bacterii, medicamente* sau chiar *un factor circulant de origine renală*.

La copil, SHU atipic este asociat cu un *deficit genetic al factorului H al complementului*, deficit responsabil de o activare persistentă a complementului pe cale alternă, dar rolul acestei anomalii în patogeneza SHU este incert; se presupune că activarea complementului, prin factorul C3a, ar stimula neutrofilele şi agregarea plachetară, în timp ce C5a poate activa celulele endoteliale. Localizarea cu predilecţie a leziunilor la nivel renal nu este explicată. Recent, au fost descrise şi deficite dobândite de factor H, uneori în cadrul unui SAPL.

Manual de nefrologie

Unele cazuri de SHU la copil au fost asociate cu *infecţii pneumococice*. Neuraminidaza pneumococică poate demasca antigenul Thomsen-Friedenreich, situat pe suprafaţa hematiilor, a celulelor endoteliale şi glomerulare, ce are drept rezultat legarea de acesta a unor IgM circulante şi, consecutiv, agregare plachetară şi leziuni endoteliale şi glomerulare.

2. Manifestări clinice

Tabloul clinic este dominat de *insuficienţa renală acută*, la care se asociază adesea o *HTA severă*. Afectarea neurologică este mai rară decât în PTT şi este atribuită, de regulă, complicaţiilor HTA sau tulburărilor metabolice.

SHU epidemic survine, de obicei, la copii (de la vârsta de o lună, până la 18 ani), dar se poate întâlni şi la adult. Instalarea bolii este precedată cu câteva zile de un episod de *diaree,* adesea sangvinolentă. Calea de pătrundere a germenilor în intestin este prin consumul de produse lactate, cârnaţi sau apă contaminată. Mai rar, bacteria infectează iniţial tractul urinar. Un proces infecţios poate fi şi la originea unor cazuri de SHU atipice.

3. Explorări paraclinice

Sunt indicate aceleaşi explorări ca şi în cazul PTT.

Anemia are aceleaşi caractere (hemoliză mecanică), dar *trombocitopenia este mult mai puţin severă decât în PTT.*

Se pot întâlni anomalii discrete ale hemostazei, precum: scăderea fibrinogenului şi a factorilor V şi VII şi creşterea PDF, a activatorului tisular al plasminogenului şi a PAI.

La pacienţii cu SHU post-diareic se cercetează *serologia E. coli O157:H7* şi *verotoxina* acesteia în scaun (prin PCR). La pacienţii cu SHU atipic trebuie dozate: concentraţia *C3* (care poate fi scăzută, ca urmare a activării C pe cale alternă), *factorul H* (dacă se constată hipocomplementemie) şi activitatea *ADAMTS 13* (diagnostic diferenţial cu PTT).

Biopsia renală nu se indică sistematic, ci doar când diagnosticul de SHU este incert. În prezenţa trombocitopeniei, aceasta se recomandă a se realiza pe cale transjugulară. Examenul histologic evidenţiază *trombi intracapilari*, fără necroză sau inflamaţie a peretelui vascular. Se asociază turgescenţa celulelor endoteliale, decolarea lor de pe MBG, hialinoză subendotelială, leziuni ale celulelor mezangiale. Arteriolele pot fi sediul unui proces de *endarterită proliferativă,* uneori cu tromboze intraluminale, care agravează prognosticul.

Manual de nefrologie

4. Tratament

Tratamentul simptomatic cuprinde: antihipertensive (IECA şi/sau sartani), folaţi, adesea hemodializă.

În *SHU epidemic*, plasmaterapia nu este necesară, prognosticul fiind excelent doar cu tratament simptomatic. Antibioticele sunt inutile şi chiar periculoase. Un sfert dintre pacienţi rămân cu sechele funcţionale renale, iar circa 10% decedează sau ajung la IRC terminală.

În schimb, *SHU atipic la copil* evoluează frecvent către IRC terminală. Rata recidivelor după transplant renal este ridicată. În cazurile cu deficit de factor H, plasmaterapia cronică profilactică sau doar în puseele de boală poate ameliora prognosticul.

În *SHU atipic al adultului*, plasmaterapia nu s-a dovedit formal eficace, spre deosebire de PTT. Cu toate acestea, majoritatea clinicienilor o recomandă, fie sub formă de transfuzii de plasmă, fie sub formă de schimburi plasmatice. Eliminarea unui eventual factor declanşator (infecţii, medicamente) este crucială. Jumătate din cazuri se vindecă fără sechele. Recuperarea funcţiei renale este mai lentă decât recuperarea hematologică. Uneori, evoluţia este către IRC terminală. Recăderile sunt mai rare decât în PTT.

ALTE CAUZE DE MAT

- **MAT asociate sarcinii**. În cursul sarcinii sau post-partum pot apare PTT, SHU sau sindrom HELLP. Acesta din urmă este mai specific sarcinii, se diferenţiază de primele două prin asocierea hepatocitolizei şi a CIVD şi impune extracţie fetală.
- **MAT asociate grefei de celule-suşă hematopoietice.** În acest context, sunt implicate iradierea corporală, infecţiile sau anumite medicamente imunosupresoare, ca ciclosporina. De asemenea, MAT poate fi favorizată de o reacţie de grefă-contra-gazdă. (Ciclosporina favorizează MAT prin mai multe mecanisme: reducerea activării proteinei C, scăderea producţiei de prostaglandine şi creşterea producţiei de tromboxan, creşterea agregării plachetare.)
- **MAT la pacienţii cu cancer**. Se asociază în special cu adenocarcinoame: stomac (50%), sân, pulmon, prostată. Fiziopatologia nu este bine cunoscută (microembolii tumorale? citokine?).
- **MAT asociate cu medicamente sau toxice**: ticlopidina, clopidogrelul, mitomicina, estro-progestativele, interferonul alfa etc.
- **MAT asociat infecţiei cu HIV** (posibil prin Ac anti-ADAMTS 13).

Manual de nefrologie

III. SINDROMUL ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI (SAPL)

1. Definiţie

Boală autoimună, caracterizată prin prezenţa de *Ac antifosfolipidici* (APL), asociată cu *complicaţii trombotice sau/şi obstetricale.*

Este cauza cea mai frecventă de trombofilie *dobândită*.

Survine la tineri (20-40 ani).

SAPL poate fi *primar* sau *secundar*. Formele secundare se asociază cel mai frecvent cu *LES* (50%), poliartrita reumatoidă (25%), mai rar cu alte boli autoimune.

APL, de regulă fără complicaţii trombotice, pot fi întâlniţi în numeroase circumstanţe:

- Boli autoimune (în afară de LES): sclerodermie, sdr. Sjögren, sdr. Sharp, boala Horton, miastenie, tiroidită, trombocitopenie autoimună;
- Infecţii: virale (HIV, VHA, VHB, VHC, EBV, parvovirus B19), bacteriene (boala Lyme, sifilis, tuberculoză, salmonelle, ricketsii), parazitare (malarie);
- Medicamente: procainamida, fenotiazine, chinidina, hidralazina, beta-blocante, estro-progestative, interferon;
- Hemopatii maligne sau tumori solide;
- Altele: IRC, ciroză, sarcoidoză.

2. Fiziopatologie

APL nu interacţionează direct cu fosfolipide, ci cu anumite proteine plasmatice, ce se fixează pe fosfolipide anionice, precum cardiolipina sau fosfatidilserina. Dintre proteinele-ţintă ale APL face parte, în primul rând, *beta 2 glicoproteina I (beta2 GP I)*, o proteină serică formată din 5 domenii structurale, cu rol fiziologic de anticoagulant slab. APL se pot lega de diverşi epitopi ai beta2 GP I, dar se pare că numai Ac ce au specificitate pentru un anumit epitop al domeniului 1 se asociază cu manifestări clinice (tromboze). Alte proteine-ţintă sunt: protrombina, proteina C, proteina S şi anexina V.

Uneori, APL pot determina *prelungirea timpului de coagulare in vitro*, probabil prin inhibarea formării protrombinazei (un complex constituit din factorii Va, Xa şi protrombina, pe un suport fosfolipidic), care este, la rândul său, necesară generării trombinei. Acest efect, numit "*anticoagulant lupic*", este caracteristic unor Ac anti-beta 2 GP I şi anti-protrombină.

Manual de nefrologie

APL pot fi evidenţiaţi fie *direct*, printr-un test ELISA ce foloseşte ca substrat cardiolipina ("*Ac anticardiolipinici*") *sau/şi indirect*, prin alungirea timpului de coagulare dependent de fosfolipide (efectul de "*anticoagulant lupic*") (vezi mai jos "Depistarea APL"). În prezenţa APL, ambele tipuri de teste pot fi pozitive sau numai unul dintre ele.

Cum se explică *trombozele vasculare* asociate APL? Au fost incriminate mai multe mecanisme:

- activarea monocitelor, a plachetelor şi a celulelor endoteliale (ca urmare a reacţiei APL cu Ag membranare ale acestor celule);
- blocarea căii anticoagulante a proteinei C;
- inhibarea fibrinolizei;
- creşterea generării trombinei.

Complicaţiile obstetricale (avorturi, naşteri premature) pot fi consecinţa infarctelor placentare, dar şi unor mecanisme non-trombotice, precum inhibarea proliferării trofoblastice sau activarea complementului pe calea clasică de către APL.

3. Manifestări clinice:

Tromboze venoase. Mai frecvente decât cele arteriale. Pot interesa orice teritorii, inclusiv neobişnuite: vene cave, vene renale, suprarenale, mezenterice, portă, suprahepatice, pulmonare, retiniene etc.

Tromboze arteriale. Pot avea orice localizare, dar mai frecvent cerebrale (carotidian > vertebro-bazilar). (vezi **Tabelul 1**).

Complicaţii obstetricale. Avorturi repetate, cu făt morfologic normal. (Aproximativ 15% din cazurile cu avorturi spontane repetate întâlnite în serviciile de obstetrică se datorează SAPL.)

Loc pt. Tabelul I

Manifestări hematologice: anemie hemolitică, trombocitopenie autoimună.

Manifestări cardiace: îngroşări valvulare, endocardită Libman-Sachs (sterilă), cu sau fără complicaţii embolice.

Manifestări neurologice non-trombotice: coree, surditate, tulburări cognitive, mielită transversă, ischemie multifocală (ce mimează scleroza multiplă).

Manual de nefrologie

Manifestări cutanate: livedo reticularis, ulcere şi necroze cutanate.

Sterilitate (ce s-ar datora unei specificităţi anti-spermatozoid, anti-ovul sau anti-uter a APL).

Aterosclerozǎ accelerată. APL reacţionează cu LDL oxidate, formând complexe imune, care sunt mai rapid fagocitate de macrofagele din peretele vascular. Acestea se transformă în celule spumoase, care vor contribui la constituirea striurilor lipidice şi, în fine, la dezvoltarea plăcilor de aterom. Manifestările aterosclerozei pot surveni în absenţa hiperlipidemiei şi la vârste tinere. Alte complicaţii sunt atero-embolismul şi trombozele repetate ale stent-urilor vasculare.

SAPL fulminant se întâlneşte, din fericire, foarte rar. Este un sindrom de insuficienţă multiorganică datorată unei microangiopatii trombotice, care interesează cel mai frecvent rinichiul, plămânul, SNC şi pielea. Are o evoluţie severă, cu deces în peste 50% din cazuri, în câteva zile sau săptămâni.

4. Depistarea APL:

- *Serologie luetică disociată*: VDRL +, TPHA –
- *Ac anti-cardiolipinici*, de tip IgG sau IgM, evidenţiaţi prin *ELISA*, în prezenţa beta2 GP I, confirmaţi prin 2 determinări la interval de > 6 săptămâni. Se consideră semnificativi la un titru > 20 UGPL sau > 20 UMPL. Există şi teste ELISA specifice pentru depistarea Ac anti-beta2 GP I şi a Ac anti-protrombină.
- *Ac anti-protrombinază* (*„anticoagulant lupic”*) la 2 determinări la interval de > 6 săptămâni, depistaţi prin: 1. *alungirea TC dependent de fosfolipide*, 2. absenţa corectării prin adăugare de plasmă normală, 3. corectare prin adaus de fosfolipide în exces, 4. excluderea altui factor inhibitor, ca anti-VIII sau heparina. Testele de coagulare cele mai folosite sunt: timpul de tromboplastină parţială activată (APTT) ce utilizează tromboplastină parţială sensibilă la anticoagulant lupic, timpul de diluţie Russell cu venin de viperă (DRVVT) şi timpul de coagulare cu kaolin (KCT). Se recomandă utilizarea a două teste diferite. Prezenţa anticoagulantului lupic se corelează cu un risc de tromboză mai mare decât Ac anticardiolipinici.

5. Criterii de diagnostic (*Sapporo,* 1998):

Manual de nefrologie

Criterii clinice:

a) *Tromboze vasculare*: arteriale, venoase sau ale vaselor mici, la nivelul oricărui organ sau ţesut
b) *Complicaţii obstetricale*:
    a. Unul sau mai multe avorturi, cu făt morfologic normal, ≥ 10 săptămâni de sarcină, *sau*
    b. Una sau mai multe naşteri premature, cu nou-născut morfologic normal, ≤ 34 săptămâni de sarcină, din cauza unei preeclampsii severe sau a unei eclampsii, *sau*
    c. Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive, < 10 săptămâni de sarcină.

Criterii de laborator:

a) *Ac anti cardiolipinici*
b) *Ac anti-protrombinază ("anticoagulant lupic")*

(vezi mai sus "Depistarea APL")

Diagnosticul SAPL necesită cel puţin 1 criteriu clinic + 1 criteriu de laborator.

6. Tratamentul SAPL

Se bazează pe *medicaţia anticoagulantă*. În cazuri excepţionale (de exemplu, în SAPL fulminant) se indică, suplimentar, imunosupresoare. Transplantul de măduvă autologă a fost încercat cu succes în cazuri refractare de LES cu SAPL secundar. Noi terapii promiţătoare, care însă nu au intrat în practica curentă, sunt hidroxiclorochina şi rituximab.

Trombozele venoase se tratează iniţial cu heparină I.V. sau heparine fracţionate S.C., apoi cu antivitamine K (AVK) P.O., urmărind menţinerea *INR între 2 şi 3*. În cazul unei tromboze grave, este recomandabilă o anticoagulare mai intensă, cu INR-ţintă între 3 şi 4 (deşi aceasta creşte riscul hemoragic). *Durata optimă a tratamentului nu se cunoaşte*. Decizia stopării AVK la un moment dat sau a continuării sale pe termen nelimitat (toată viaţa) va fi individualizată, ţinând seama, pe de o parte, de severitatea şi localizarea trombozei iniţiale, precum şi de asocierea altor factori pro-trombotici, şi, pe de altă parte, de riscul hemoragic asociat medicaţiei.

Manual de nefrologie

Trombozele arteriale cerebrale au un risc de recurenţă variabil. În cazurile cu risc înalt (de exemplu: anticoagulant lupic, Ac anticardiolipinici în titru mare, factori de risc asociaţi, accidente trombotice repetate), se recomandă *AVK* pe termen lung. În funcţie de gradul de risc estimat, INR-ţintă va fi desemnat între 2 şi 3 sau între 3 şi 4. În cazurile cu risc redus (de pildă, Ac anticardiolipinici în titru mic, fără alţi factori de risc), *aspirina* este o alternativă rezonabilă. Pentru trombozele extra-cerebrale, conduita profilactică nu este clară, dar AVK sunt adesea justificate, în funcţie de severitatea şi localizarea trombozei.

Pentru prevenirea *complicaţiilor sarcinii* la pacientele cu SAPL şi antecedente obstetricale, se recomandă aspirină 75-100 mg/zi în asociere cu heparină fracţionată în doză preventivă, imediat după confirmarea ecografică a unei sarcini intrauterine. (AVK sunt contraindicate, având risc teratogen!). Aspirina se întrerupe la începutul săptămânii 36, iar heparina se continuă până la 6 săptămâni după naştere. Deşi aceasta este conduita standard, studii mai noi nu au demonstrat superioritatea combinaţiei aspirină + heparină faţă de aspirina singură sau chiar faţă de placebo! La gravidele cu SAPL şi antecedente trombotice, dar fără antecedente obstetricale, se recomandă doar heparină pe parcursul sarcinii şi AVK post-partum. Se impune supravegherea sarcinii, prin echografie fetală şi echografie-doppler a arterelor uterine şi ombilicală.

Tratamentul *trombocitopeniei* asociate SAPL este similar cu cel al purpurei trombocitopenice idiopatice, bazat pe imunosupresoare şi splenectomie.

Tratamentul *SAPL fulminant* include: tratarea factorilor precipitanţi (infecţii, puseu de LES), anticoagulante, imunosupresoare (corticosteroizi în doze mari), eventual plasmafereză sau Ig I.V.

7. Afectarea renală în SAPL

Survine rar (< 3% din cazuri). Manifestările renale în cadrul SAPL rezultă ca urmare a unor tromboze, ce pot apare la orice nivel al vascularizaţiei renale: trunchiul şi ramurile arterei renale, arterele intraparenchimatoase, arteriole, capilare glomerulare, vene renale. Spectrul acestor manifestări cuprinde: stenoza arterei renale, HTA malignă, infarcte renale, tromboza venei renale, MAT, tromboza grefonului renal. Recent, au fost raportate complicaţii renale non-trombotice, precum glomerulonefrite.

Manual de nefrologie

Stenoza arterei renale (SAR) poate fi consecinţa trombozei sau, mai rar, a aterosclerozei arterei renale. Se asociază cu HTA renovasculară, uneori malignă. Un studiu a arătat că tratamentul anticoagulant, cu menţinerea INR între 3 şi 4 ameliorează controlul TA, stabilizează sau îmbunătăţeşte funcţia renală şi, uneori, poate duce chiar la reversibilitatea stenozei. Aceste beneficii nu au fost obţinute în cazul în care INR-ţintă a fost 2 – 3.

Hipertensiunea arterială poate fi consecinţa leziunilor vasculare renale, de la SAR la MAT. Ea poate fi adesea severă, rezistentă la tratament, sau chiar malignă. Tratamentul cuprinde, pe lângă medicaţia antihipertensivă, administrarea de AVK, în cazurile cu leziuni trombotice documentate.

Microangiopatia trombotică este leziunea vasculară intrarenală cea mai caracteristică. Se manifestă prin HTA, proteinurie şi insuficienţă renală. Proteinuria este de obicei moderată, dar poate fi şi de nivel nefrotic. Spre deosebire de SHU/PTT, în MAT din SAPL lipsesc anemia hemolitică microangiopatică, schizocitele şi trombocitopenia severă. Examenul histologic evidenţiază leziuni de MAT la nivelul vaselor intrarenale, inclusiv al capilarelor glomerulare. Prognosticul este variabil, dar IRC terminală survine rar.

Glomerulonefrite asociate SAPL au fost raportate sporadic, de diferite tipuri: nefropatie membranoasă, GSFS, leziuni minime, GN mezangială cu C_3 sau GN crescentică.

Tromboza venei renale se manifestă, de obicei, prin apariţia bruscă a unui SN.

Transplantul renal la pacienţii cu SAPL se asociază cu un risc crescut de tromboză vasculară şi de pierdere a grefonului renal, precum şi de complicaţii trombotice sistemice. Aceste riscuri rămân semnificative chiar şi în cazurile tratate cu AVK.

La pacienţii cu *LES*, nefropatie lupică şi SAPL secundar, leziuni histologice renale de MAT pot fi evidenţiate la 2/3 din cazuri. La aceşti pacienţi, apar mai frecvent crescents, necroze şi scleroză glomerulară, iar prognosticul funcţional renal este mai nefavorabil decât la pacienţii cu LES fără SAPL. Diferenţierea glomerulonefritei lupice prin complexe imune de glomerulopatia trombotică asociată SAPL este crucială, deoarece tratamentul este diferit: imunosupresoare în primul caz, anticoagulante în al doilea caz. Desigur, această diferenţiere nu este posibilă decât prin biopsie renală.

Bibliografie

- Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology* 2006; 11:213-218

Manual de nefrologie

- Bertolaccini ML, Khamashta MA, Hughes GRV. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1(1):40-46
- Coppo P, Vernant JP, Veyradier A *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathy syndromes. *EMC Hematol* 2005; 2:14-34
- D'Cruz DP. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14:45-48
- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 2006; 295:1050-1057
- Norris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1035-1050
- Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006; 20:201–212
- Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35:360-367

Manual de nefrologie

Tabel 1. Manifestări trombotice în SAPL

Manifestări trombotice în SAPL	
▪ *Membre*: Tromboză venoasă profundă/superficială, ischemie acută periferică, arterită digitală, gangrenă. ▪ *SNC*: AIT, infarct cerebral, encefalopatie ischemică acută, demenţă vasculară multi-infarct, sdr. Sneddon (= leucoencefalopatie multifocală + livedo reticularis), tromboză arterială/arteriolară retiniană. ▪ *Cord*: ischemie miocardică, infarct, trombi murali. ▪ *Pulmon*: boală trombo-embolică, HTAP, hemoragii alveolare difuze. ▪ *Vene cave*: sdr. de VCS sau VCI. ▪ *Aorta şi ramurile sale*: sdr. de arc aortic, claudicaţii ale membrelor, gangrene.	▪ *Mezenter*: angor, infarct mezenteric. ▪ *Rinichi*: tromboză de arteră/venă renală, infarct renal, HTA renovasculară, microangiopatie trombotică. ▪ *Ficat*: tromboză de venă portă sau arteră hepatică, HTP, infarct hepatic, sdr. Budd-Chiari. ▪ *Suprarenale*: tromboză de venă SR, hemoragie SR, boala Addison. ▪ *Placenta*: tromboză arterială, venoasă sau capilară, avorturi embrionare sau preembrionare repetate, moarte fetală, eclampsie, ischemie placentară, prematuritate.

Manual de nefrologie